

REMARKS

Claims 1 through 27 were pending in the subject application. Applicants have amended claims 1, 5, 15, 16 and 17 for purposes of clarity. Support for the amendments is found in the specification as filed, as follows:

Support for the amendment to claim 1 is found *inter alia* on page 4, lines 4-9 and page 66, lines 18-21 of the specification.

Support for the amendment to claim 5 is found *inter alia* on page 4, lines 4-9 and page 6, lines 16-18 of the specification.

Support for the amendment to claim 15 is found *inter alia* on page 66, lines 18-21 of the specification.

Support for the amendment to claim 16 is found *inter alia* on page 4, lines 4-9 and page 66, lines 18-21 of the specification.

Support for the amendment to claim 17 is found *inter alia* on page 66, lines 18-21 of the specification.

No new matter has been added.

After entry of these amendments, claims 1-27 will be pending.

Entry of the foregoing amendments and consideration of these remarks are respectfully requested.

Though it is not expressly noted in the office action, the applicant assumes that all rejections not repeated in the instant office action have been withdrawn. The examiner is requested to confirm or deny the correctness of this assumption. The only rejection at issue in the instant office action is made under §103(a), wherein all claims were rejected as obvious over WO00/13712.

The 35 USC §103(a) rejection

Claims 1 through 27 were rejected under 35 USC §103(a) for being directed to subject matter assertedly rendered obvious by the disclosure of WO00/13712. Specifically, the examiner asserted that the publication discloses use of tetrathiomolybdate in a

pharmaceutical composition, addition of zinc, addition of other chemotherapeutic agents, addition of penicillamine, and ammonium salts of thiomolybdate. [See page 3 of the office action.] The examiner admitted that the publication does not disclose specific ammonium salts of thiomolybdate, but the examiner asserted that use of any salt would have been obvious to the worker of ordinary skill in the art "considering that the relied upon reference teaches the use of ammonium salt of thiomolybdate in general in a pharmaceutical formulation for the treatment of tumor." [Office action at page 3] The examiner further asserted that the worker of ordinary skill would have been motivated "to employ the teachings of the above reference, since it relates to the ammonium salt of thiomolybdate in combination with secondary ingredients, such as zinc and other chemotherapeutic agents in the treatment of tumor." [*Id.*]

The applicants respectfully disagree. The examiner's position is flawed in that the rejection fails to explain why the worker of ordinary skill in the art, with knowledge of the cited art, be motivated *at all* to make substitutions in the ammonium component of the tetrathiomolybdate salt, much less why the worker of ordinary skill would be motivated to make and use a tetraalkyl ammonium salt of tetrathiomolybdate as recited in the claims.

While not expressly stating so, the examiner appears to be applying a teaching, suggestion, motivation test in asserting obviousness of the instantly claimed invention. Reliance on, and the attempted explanation of, the worker of ordinary skill's "motivation" leads to this conclusion. However, this analysis fails when one considers that the cited art fails to suggest that a substituted ammonium salt should, or even could, be used to achieve any biological effect disclosed for an unsubstituted ammonium tetrathiomolybdate compound. Indeed, nothing in the cited art implies that a substituted ammonium tetrathiomolybdate could predictably be expected to have the same, similar, or better properties as the unsubstituted ammonium tetrathiomolybdate compound. For this reason alone, the rejection cannot be sustained.

However, assuming *arguendo* that the examiner is correct and the worker of ordinary skill would be motivated to make and use a substituted ammonium tetrathiomolybdate compound, the examiner has then failed to explain what, if anything,

would have motivated the same worker to select not just an alkyl-substituted ammonium salt, but a tetraalkyl-substituted salt, and expect this compound to have ammonium tetrathiomolybdate biological properties. It is well known in the art that there are a countless number of different substitutions that can be made in any ammonium component of a salt, and that one, two, three or four such substitutions can be made wherein all or only some of the substitutions are the same. For example, a sampling of the various ammonium salts is described in US Patent No. 5,231,186 (Exhibit A), US Patent No. 3,872,138 (Exhibit B), WO93/02072 (Exhibit C), and the Sigma catalog (Exhibit D), only a handful of which include at least one alkyl substitution. Notably, this sample includes only organic ammonium substitutions, and the applicants submit that this sampling discloses only a tiny fraction of the universe of substituted ammonium salts.

Even with this small sample of alternatives, it is clear that a leap is required in the examiner's argument to think that the simple disclosure of ammonium salts in the art would lead the worker of ordinary skill to any specific substituted ammonium salt, much less the tetraalkylammonium salts recited in the instant claims.

The discussion above effectively rebuts the examiner's position as it relates to a teaching, suggestion, motivation analysis for obviousness. In light of the instant facts and the art cited to purportedly support the rejection, the applicants go further and submit that this rejection over this art cannot be sustained under any of the rationales as set out in the Federal Register, 72(195): 57529 in view of the Supreme Court decision in *KSR*. These rationales are set out below.

- (A) Combining prior art elements according to known methods to yield predictable results;
- (B) Simple substitution of one known element for another to obtain predictable results;
- (C) Use of known technique to improve similar devices (methods, or products) in the same way;
- (D) Applying a known technique to a known device (method, or product) ready for improvement to yield predictable results;

(E) “Obvious to try”—choosing from a finite number of identified, predictable solutions, with a reasonable expectation of success;

(F) Known work in one field of endeavor may prompt variations of it for use in either the same field or a different one based on design incentives or other market forces if the variations would have been predictable to one of ordinary skill in the art;

(G) Some teaching, suggestion, or motivation in the prior art that would have led one of ordinary skill to modify the prior art reference or to combine prior art reference teachings to arrive at the claimed invention.

Rationale (G), the teaching, suggestion, motivation analysis has been addressed above. Rationales (A), (B), (D) and (F) each require a degree of predictability that simply cannot be established. For example, the broadest claims require "a therapeutically effective amount" of a tetraalkylammonium tetrathiomolybdate. "[A] therapeutically effective amount" is defined in the specification as “amounts of the one or more alkylammonium thiomolybdate compounds effective to delay or substantially prevent the progression of, and/or to alleviate the symptoms of, a disease associated with aberrant vascularization or angiogenesis” [See page 18, lines 1-5 of the specification as filed.] Thus, regarding (A), there is no evidence that one could predict that making such a combination would provide a therapeutically effective compound. The same is true for the substitution rationale in (B); there is no evidence that one could predict that making a substitution of a prior art compound to arrive at a compound of the subject application would provide a therapeutically effective compound.

Rationale (D) does not support the rejection because, while alkylating an ammonium salt is a known technique, no prior art evidence suggests or shows that applying the technique would predictably improve the prior art ammonium salt. Likewise, rationale (F) is not applicable since alkylation has not been shown to have a predictable effect on a therapeutically effective tetrathiomolybdate ammonium salt.

While rationales (C) and (E) do not use the exact "predictable" language found, more or less, in the other rationales discussed above, the wording of these rationales

implies a degree of predictability. For example, rationale (C) addresses use of a known technique to improve similar devices, implying the use of the technique will *predictably* improve one device/product since it improved another device/product. In the instant facts, however, there is no prior art evidence that alkylation of any other anti-angiogenic ammonium salt improved such a salt. Rationale (E) fails for the same reason; nothing suggests that alkylation any anti-angiogenic ammonium salt will give a product that still has anti-angiogenic properties. Moreover, rationale (E) fails in view of the discussion above regarding the countless numbers of ammonium salts from which the worker of ordinary skill in the art would have to choose.

Moreover, since the United States Supreme Court's decision in KSR, the Court of Appeals for the Federal Circuit (CAFC) has issued several decisions which clarify the standard of obviousness for chemical inventions. In particular, the CAFC has stated:

Thus in cases involving new chemical compounds, it remains necessary to identify some reason that would have led a chemist to modify a known compound in a particular manner to establish *prima facie* obviousness of a new claimed compound.

Takeda Chemical Industries, Ltd v. Alphapharm Pty., Ltd. 492 F.3d 1350, 1357 (Fed. Cir. 2007). The Examiner has provided no reason why one would modify the ammonium tetrathiomolybdate of WO 00/13712 to arrive at the compounds of the subject invention.

The CAFC also has stated that:

the Supreme Court's analysis in KSR presumes that the record before the time of invention would supply some reasons for narrowing the prior art universe to a "finite number of identified, predictable solutions," 127 S.Ct. at 1742. In *Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. v. Mylan Laboratories, Inc.*, 520 F.3d 1358, 1364 (Fed. Cir. 2008), this court further explained that this "easily traversed, small and finite number of alternatives ... might support an inference of obviousness." To the extent an art is unpredictable, as the chemical arts often are, KSR's focus on these "identified, predictable solutions" may present a difficult hurdle because potential solutions are less likely to be genuinely predictable.

Eisai Co. Ltd. v. Dr. Reddy's Laboratories, Ltd. 2008 WL 2791884 (Fed. Cir. July 21, 2008). The Examiner has provided no reason why one skilled in the art would

narrow the “prior art universe” of potential compounds to arrive at the claimed compounds as among a “finite number of identified predictable solutions.”

Furthermore, in the subject application, Applicants have demonstrated unexpected results of a claimed compound versus the compound of the prior art.

Unexpected results are objective evidence of nonobviousness. *Apple Computer, Inc. v. Articulate Systems, Inc.*, 234 F.3d 14, 26 (Fed. Cir. 2000). Specifically, Applicants have shown tetrapropyl ammonium tetrathiomolybdate to be surprisingly more stable than ammonium tetrathiomolybdate in open air at room temperature. Tetrapropyl ammonium tetrathiomolybdate was shown under those conditions to have a half life of about 180 days in contrast to ammonium tetrathiomolybdate which had a half life of only 40 days under those same conditions (see Example 6, page 111, line 10 to page 112, line 6 and Figure 4 of the specification). Moreover, tetrapropyl ammonium tetrathiomolybdate demonstrated the same anti-tumor activity as ammonium tetrathiomolybdate (see Example 7, page 112, lines 7-28 and Figure 5 of the specification). The increased stability of tetrapropyl ammonium tetrathiomolybdate over ammonium tetrathiomolybdate while maintaining essentially the same anti-tumor activity as ammonium tetrathiomolybdate was unexpected.

Accordingly, the applicants submit that the rejection of claims under 35 USC §103(a) must be withdrawn.

Application No. 10/625,839
Response dated August 14, 2008
Reply to Office Action of February 21, 2008

Docket No.: 30275/40887

CONCLUSION

In view of the amendment and remarks made herein, the applicants believe that all rejections in the instant office action have been overcome and notification of the same is requested.

Dated: August 14, 2008

Respectfully submitted,

By 

Joseph A. Williams, Jr.

Registration No.: 38,659

MARSHALL, GERSTEIN & BORUN LLP

233 S. Wacker Drive, Suite 6300

Sears Tower

Chicago, Illinois 60606-6357

(312) 474-6300

Attorney for Applicant



US005231186A

United States Patent [19]**Nakano et al.**[11] **Patent Number:** **5,231,186**[45] **Date of Patent:** **Jul. 27, 1993**[54] **QUATERNARY AMMONIUM SALTS**[75] **Inventors:** Shinji Nakano, Takatsuki; Satoshi Urano, Tanabecho, both of Japan[73] **Assignee:** Nippon Paint Co., Ltd., Osaka, Japan[21] **Appl. No.:** 855,390[22] **Filed:** Mar. 20, 1992[30] **Foreign Application Priority Data**

Mar. 22, 1991 [JP] Japan 3-83348

[51] **Int. Cl.⁵** C07D 498/02[52] **U.S. Cl.** 548/107; 548/102;
548/110; 548/218; 526/192[58] **Field of Search** 548/218, 107, 102, 110[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

2,363,465	11/1944	Senkus	548/215
3,824,309	7/1974	Schnegeberger et al.	514/374
4,066,433	1/1978	Hunsucker	548/218
4,558,114	12/1985	Goel	548/218
4,725,611	2/1988	Mahn et al.	514/372
5,070,161	12/1991	Nakano et al.	526/193

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2344607	3/1975	Fed. Rep. of Germany	548/218
1596178	7/1970	France	548/218

OTHER PUBLICATIONS

Lewis, Chem. Abstr. vol. 98, entry 107197v (1982).

Walther et al. Chem. Abstr. vol. 95, entry 24222m (1980).

Antevnis et al. Chem. Abstr. vol. 82, entry 57403f (1974).

Chemische Werke Chem. Abstr. vol. 74, entry 88091s (1970).

Antevnis et al. Org. Mag. Reson., vol. 6, pp. 362-366 (1974).

Lewis Jour. Flour. Chem. vol. 21, pp. 359-364 (1982).

Primary Examiner—Donald G. Daus*Attorney, Agent, or Firm*—Mille, White, Zelano & Branigan[57] **ABSTRACT**

Quaternary ammonium salts having a 2, 3, 5, 6-tetrahydroxazolo [2, 3-b] oxazole nucleus, such as 4-alkyl or alkyl-2, 3, 5, 6-tetrahydroxazolo [2, 3-b] oxazolium salts are disclosed. These quaternary ammonium salts are useful as a cationic polymerization initiator or proton-donating catalyst of the heat latent type to be incorporated heat-curable coating and other resinous compositions.

3 Claims, No Drawings

QUATERNARY AMMONIUM SALTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a novel class of quaternary ammonium salts which are useful as a cationic polymerization initiator.

A variety of cationic polymerization initiators are known including Friedel-Crafts catalysts such as aluminum chloride, boron trifluoride-ether complex, photodegradable onium salts (S, Se, Te), diallyl iodonium salts and the like. These known initiators are generally not selective with respect to the reaction temperature. Therefore, epoxy resins containing these initiators begin to cure even at room temperature.

Japanese Laid Open Patent Application (Kokai) Nos. 37003/83 and 37004/83 disclose another type of cationic polymerization initiators. They are aliphatic or aromatic sulfonium salts capable of generating carbonium cations upon heating to an elevated temperature. Initiators of this type are known as "heat-latent cationic polymerization initiator". Cation-polymerizable resins such as epoxy resins containing the heat-latent initiator are, therefore, normally inactive but capable of curing at a temperature above the cleaving temperature of the initiator. This provides a heat-curable, one-component epoxy resin composition having a greater storage-stability and a longer pot life.

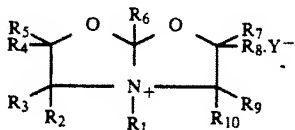
Japanese Laid Open Patent Application (Kokai) No. 96169/88 and U.S. Pat. No. 5,070,161, both assigned to the assignee of this application, disclose heat-latent cationic polymerization initiators having an N-benzylpyridinium structure.

Unfortunately, the prior art heat-latent initiators suffer from a problem that their decomposition products are malodorous or their cleaving temperature is relatively high. This problem makes them impractical to use in coating compositions where such odor or high baking temperatures are not desirable.

Accordingly, a strong need exists for a heat-latent cationic polymerization initiator which may eliminate or ameliorate this problem.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

This invention provides, as a heat-latent cationic polymerization initiator, a quaternary ammonium salt of the formula I:



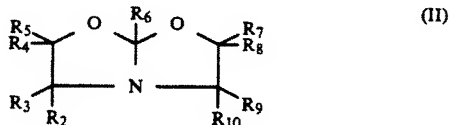
wherein

- R₁ in a C₁-C₂₀ alkyl, alkenyl, alkynyl or aralkyl;
- R₂, R₃, R₉ and R₁₀ are each a hydrogen atom, C₁-C₂₀ alkyl, alkenyl, alkynyl or aralkyl;
- R₄, R₅, R₇ and R₈ are each a hydrogen atom, C₁-C₁₂ alkyl or aryl;
- R₆ is an C₁-C₂₀ alkyl, alkenyl, alkynyl or aryl;
- said alkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl and aryl may each have one or more substituents selected from the group consisting of halo, alkoxy, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, cyano, alkoxycarbonyl and carbamoyl; and
- Y⁻ is a halide, perchlorate, permanganate, carboxylate, organic sulfonate or organic phosphate anion,

or an anion of the formula: MX_n⁻ wherein M is an element selected from the group consisting of As, Sb, B and P, X is a halogen atom, and n equals to the valence of element M minus 1.

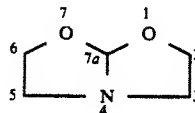
Particularly emphasized are those compounds of the formula I wherein R₂-R₅ and R₇-R₁₀ are each a hydrogen atom, R₆ is methyl, R₁ is an alkyl or aralkyl, and Y⁻ is MX_n⁻.

The compounds of the present invention may be synthesized by reacting a compound of the formula: R₁-Y' wherein R₁ is as defined and Y' is a halogen atom with a bicyclic amide acetal of the formula II:



wherein all symbols are as defined, and then exchanging the halide anion of the resulting quaternary ammonium halide with an appropriate anion where the quaternary ammonium salt with Y⁻ anion other than the halide anion is desired.

The bicyclic amide acetal of the formula II has a 2, 3, 5, 6-tetrahydrooxazolo-[2,3-b] oxazole nucleus of the formula:



and may be synthesized by reacting a nitrile with a dialkanolamine as reported in e.g. German Patent No. 2,344,607.

The quaternary ammonium salts of the present invention are thermally cleaved at an elevated temperature to produce a carbonium cation or proton when an excess of water is present. However, they are substantially inactive at ambient temperatures. Therefore, they may be used as a curing or polymerization catalyst in one-component epoxy- or proton-catalyzed resin compositions where a prolonged storage stability as well as odorless decomposition products are desired.

The following examples are intended to further illustrate the present invention without limiting thereto.

EXAMPLE 1

4-(4-Methoxybenzyl)-7a-methyl-2, 3, 5, 6-tetrahydrooxazolo [2, 3-b] oxazolium hexafluoroantimonate

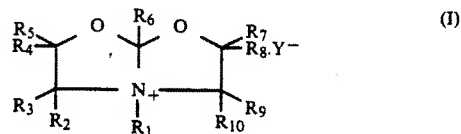
12.9 g (0.1 mole) of 7a-methyl-2, 3, 5, 6-tetrahydrooxazolo [2, 3-b] oxazole and 15.7 g (0.1 mole) of 4-methoxybenzyl chloride were reacted in 40 ml of methanol at 40° C. for 20 hours. After the reaction, the solvent was evaporated in vacuo and the residue was extracted with ether/water to remove unreacted reactants in the etherial layer. To the aqueous layer containing the resulting oxazolium chloride was added 25.87 g (0.1 mole) of sodium hexafluoroantimonate. The resulting crystals were suction filtered, washed and dried to give the title compound.

EXAMPLE 2

EXAMPLE 3

EXAMPLE 4

EXAMPLE 6



✱ ✱ ✱ ✱ ✱

Ogata

[45] Mar. 18, 1975

[54] PROCESS FOR THE PREPARATION OF
QUATERNARY AMMONIUM SALTS

[75] Inventor: Yuzuru Ogata, Wakayama, Japan

[73] Assignee: Kao Soap Co., Ltd., Tokyo, Japan

[22] Filed: Nov. 6, 1972

[21] Appl. No.: 304,128

[30] Foreign Application Priority Data

Nov. 9, 1971 Japan..... 46-892257

[52] U.S. Cl..... 260/404, 260/468 G, 260/468 R,
260/486 R, 260/490, 252/8.8

[51] Int. Cl..... C11c 1/00

[58] Field of Search..... 260/404, 468 G, 468 R,
260/486 R, 490

[56] References Cited

UNITED STATES PATENTS

3,272,712 9/1966 Kalopissis et al. 260/404 X

3,290,304	12/1966	Kalopissis et al.	260/404 X
3,383,397	5/1968	Milks et al.	260/404
3,514,473	5/1970	McFadden et al.	260/486 R
3,694,393	9/1972	Lewis et al.	260/486 R

Primary Examiner—Lewis Gotts

Assistant Examiner—Ethel G. Love

Attorney, Agent, or Firm—Woodhams, Blanchard and
Flynn

[57] ABSTRACT

A quaternary ammonium salt containing an ester linkage in the cationic moiety is prepared by reacting an epihalohydrin with a salt of an alkyl or alkenyl tertiary amine and a carboxylic acid.

5 Claims, No Drawings

PROCESS FOR THE PREPARATION OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a new process for preparing quaternary ammonium salts which are useful as detergents, emulsifying agents and wetting agents, particularly as textile treating agents.

DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

A conventional method of preparing quaternary ammonium salts, which is usually adopted in the art, comprises reacting an alkyl amine with an alkyl halide. Recently, methods using an epihalohydrin are adopted sometimes. The most typical method using an epihalohydrin comprises reacting an epihalohydrin directly with a tertiary amine. However, in this method it is difficult to prepare quaternary ammonium salts having a complicated structure. It is especially difficult to introduce a reactive group into the cationic moiety.

As disclosed in U.S. Pat. Nos. 2,547,965 or 2,548,679, it has been known that when an adduct of a tertiary amine with an alkyl phenol or mercaptan synthesized in advance is quaternarized by an epihalohydrin, the alkyl phenol or mercaptan is introduced in the cationic moiety in the form of a phenyl ether or thioether. However, since the linkage introduced into the cationic moiety is an ether linkage, its reactivity is relatively low. Also, a method comprising synthesizing in advance a salt of a tertiary amine with a mineral acid such as hydrochloric acid and then reacting an epihalohydrin with the salt has been known in the art. However, according to this method it is impossible to introduce a reactive group into the cationic moiety.

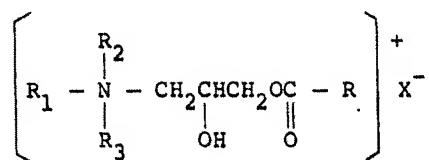
DETAILED DESCRIPTION

This invention is based on the discovery of a process for preparing quaternary ammonium salts having a reactive ester group in the cationic moiety, which are useful as textile-treating agents. The products obtained by the process of this invention are useful as textile-softening agents having an antistatic property, or as level-dyeing or dyeing-retarding agents of the decomposition type.

More specifically, this invention is to provide a process for the preparation of quaternary ammonium salts having an ester linkage in the cationic moiety, characterized by reacting an epihalohydrin with a salt of an alkyl or alkenyl tertiary amine and a carboxylic acid.

The salt of an alkyl tertiary amine and a carboxylic acid may be prepared in an ordinary solvent such as benzene and lower aliphatic alcohols by a customary method. The kind of the epihalohydrin is appropriately chosen depending on whether the intended quaternary ammonium salt is a chloride or bromide.

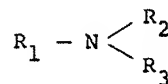
Quaternary ammonium salts to be obtained by the process of the present invention are represented by a chemical formula as follows:



in which R is an alkyl, alkenyl or cycloalkyl radical of from 1 to 17 carbon atoms; in which N is a quaternary nitrogen atom; in which X is halogen, such as chlorine, bromine and fluorine; and in which each of R₁, R₂ and R₃ is an alkyl or alkenyl radical having 1 to 18 carbon atoms.

In the production of these compounds, the following three reactants are used:

1. An alkyl or alkenyl tertiary amine having the formula



wherein each of R₁, R₂ and R₃ is an alkyl or alkenyl radical having 1 to 18 carbon atoms.

Some examples of alkyl or alkenyl tertiary amines which may be quaternized in the practice of the present invention are as follows:

Trimethylamine, triethylamine, trinormalpropylamine, dimethylethylamine, methyl-diethylamine, dimethylallylamine, diethylallylamine, dimethyldodecylamine, dimethyloctadecylamine, trioctylamine, trioctadecylamine and trioleylamine and mixtures thereof.

2. Epihalohydrin, for example, epichlorohydrin or epibromohydrin.

3. A saturated or unsaturated aliphatic carboxylic acid, or alicyclic acid having from 2 to 18 carbon atoms and represented by the formula of RCOOH, wherein R is an alkyl, alkenyl or cycloalkyl radical such as cyclohexyl and adamantyl having from 1 to 17 carbon atoms.

Some examples of carboxylic acids which may be used in the practice of the present invention are as follows:

Acetic acid, lauric acid, crotonic acid, acrylic acid, methacrylic acid, oleic acid, 1-adamantyl carboxylic acid and cyclohexyl carboxylic acid.

Our process involves the preparation of a salt of an alkyl or alkenyl tertiary amine and a carboxylic acid by neutralizing the carboxylic acid with the amine in substantially stoichiometric amounts. Then, the salt is reacted with epihalohydrin. The reaction may be carried out at any suitable temperature and pressure, temperatures between 50°C and 150°C and pressures at or near atmospheric being suitable. Conveniently, the reaction is carried out in the presence of a solvent such as benzene and a lower aliphatic alcohol, for example, methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol, etc. The temperature of the reaction may be very conveniently controlled by conducting the reaction under reflux conditions. We have found that the use of benzene is highly satisfactory.

Epihalohydrin can be used in a substantially stoichiometric amount, but it may be preferably employed in a slight excess, for example, 20 percent excess over its stoichiometric amount.

After the reaction, the solvent employed is first distilled off. Purification is largely by way of removal of small quantities of unreacted reactants by any suitable means such as extraction with a suitable solvent, for example, diethyl ether and/or recrystallization from a suitable solvent, for example, acetone and diethyl ether.

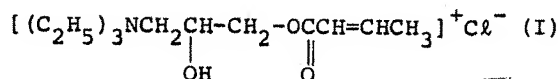
Our process has outstanding advantages in that the highly desirable quaternary compounds may be pre-

pared in excellent yield and quality, from available and relatively inexpensive raw materials, by a simple method and with the use of conventional equipment.

This invention will now be illustrated more detailedly with reference to Examples.

EXAMPLE 1

25.8 g (0.3 mole) of crotonic acid was dissolved in 150 g of benzene, and the solution was neutralized by addition of 30.4 g (0.3 mole) of triethylamine. Then, 33.4 g (0.36 mole) of epichlorohydrin was added to the solution, and the reaction was conducted at 80°C. for 15 hours. After completion of the reaction, benzene was distilled off under reduced pressure and unreacted reactants contained in the residue were removed by extraction with diethyl ether to obtain 50.4 g of a grayish brown, jelly-like product having a structure expressed by the following formula (I):

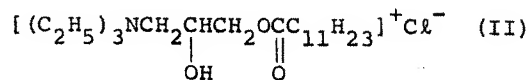


The yield was 60 percent, and results of the analysis are as follows:

	Found Values	Calculated Values
N	4.8%	5.0%
Cl	12.7%	12.7%
Cl ⁻	12.0%	12.7%
hydroxyl number	210	200
saponification number	200	200

EXAMPLE 2

50.1 g (0.25 mole) of lauric acid was dissolved in 80 g of benzene, and neutralization was accomplished by addition of 25.3 g (0.25 mole) of triethylamine. Then, 27.8 g (0.3 mole) of epichlorohydrin was added to the neutralized product and the reaction was conducted at 80°C. for 15 hours. Purification were carried out in the same manner as in Example 1 to obtain 45.4 g of a faintly yellow, transparent, viscous liquid product having a structure expressed by the following formula (II), the yield being 46%:



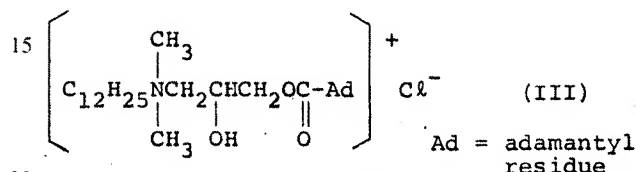
Results of the analysis are as follows:

	Found Values	Calculated Values
N	4.0%	3.6%
Cl	10.5%	9.0%
Cl ⁻	9.4%	9.0%
hydroxyl number	150	143
saponification number	140	143

EXAMPLE 3

27 g (0.15 mole) of 1-adamantyl carboxylic acid was

dissolved in 80 g of benzene, and it was neutralized by addition of 32 g (0.15 mole) of dimethyl n-dodecylamine. Then, 16.7 g (0.18 mole) of epichlorohydrin was added to the neutralized product, and the reaction was conducted at 80°C. for 15 hours. After completion of the reaction, benzene was distilled off under reduced pressure and a large excess of diethyl ether was added to the residue, then the mixture was cooled to precipitate crystals. Thus, there was obtained 34.7 g of a white powdery product having a structure expressed by the following formula (III) and melting at 132.5°C., the yield being 47.6%:

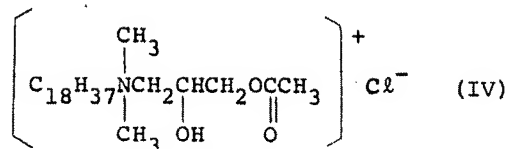


Results of the elementary analysis are as follows:

	Found Values	Calculated Values
C	69.20%	69.27%
H	10.70%	10.71%
N	2.88%	2.88%
Cl	7.70%	7.31%

EXAMPLE 4

74.3 g (0.25 mole) of dimethyl n-octadecylamine was dissolved in 80 g of benzene, and it was neutralized by addition of 15 g (0.25 mole) of acetic acid. Then, 27.8 g (0.30 mole) of epichlorohydrin was added to the neutralized product, and the reaction was conducted at 80°C. for 15 hours. After completion of the reaction, benzene was distilled off under reduced pressure, and the residue was recrystallized from acetone several times to obtain 80 g of a white powdery product having a structure expressed by the following formula (IV) and melting at 102.5°C., the yield being 71.2%:



Results of the elementary analysis are as follows:

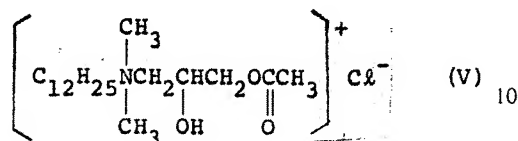
	Found Values	Calculated Values
C	66.35%	66.74%
H	11.49%	11.57%
N	3.19%	3.11%
Cl	7.55%	7.90%

EXAMPLE 5

53.3 g (0.25 mole) of dimethyl n-dodecylamine was dissolved in 75 g of benzene, and it was neutralized by addition of 15 g (0.25 mole) of acetic acid. Then, 27.8 g (0.30 mole) of epichlorohydrin was added to the neutralized product and the reaction was conducted at

5

80°C. for 15 hours. After completion of the reaction, purification was carried out in the same manner as in Example 1 to obtain 88.4 g of a brown viscous liquid product having a structure expressed by the following formula (V), the yield being 96.5%:

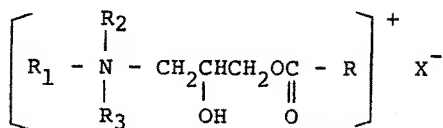


Results of the analysis are as follows:

	Found Values	Calculated Values
N	3.9%	3.8%
Cl	10.0%	9.7%
Cl ⁻	9.5%	9.7%
hydroxyl number	160	153
saponification number	155	153

The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows:

1. A process for preparing quaternary ammonium salts containing an ester linkage in the cationic moiety, of the formula



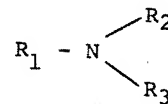
in which R is alkyl, alkenyl or cycloalkyl having 1 to 17 carbon atoms, X is halogen and each of R₁, R₂

6

and R₃ is alkyl or alkenyl having 1 to 18 carbon atoms

which comprises

neutralizing a carboxylic acid of the formula RCOOH with a substantially stoichiometric amount of a tertiary amine of the formula



to form a salt and then reacting said salt with a stoichiometric amount or a slight excess of an epichlorohydrin to form a compound of the first-mentioned formula.

2. A process according to claim 1, in which the reaction is carried out at a temperature of 50° to 150°C in the presence of a solvent.

3. A process according to claim 1, in which said tertiary amine is selected from the group consisting of trimethylamine, triethylamine, trinormalpropylamine, dimethylethylamine, methyldiethylamine, dimethylallylamine, diethylallylamine, dimethyldodecylamine, dimethyloctadecylamine, trioctylamine, trioctadecylamine and trioleylamine and mixtures thereof and said carboxylic acid is selected from the group consisting of acetic acid, lauric acid, crotonic acid, acrylic acid, methacrylic acid, oleic acid, 1-adamantyl carboxylic acid and cyclohexyl carboxylic acid.

4. The process of claim 3, in which said epichlorohydrin is epichlorohydrin.

5. A process according to claim 1, in which each of R₁, R₂ and R₃ is alkyl having 1 to 18 carbon atoms and R is selected from the group consisting of alkyl having 1 to 17 carbon atoms, alkenyl having from 2 to 17 carbon atoms, adamantyl and cyclohexyl.

* * * * *

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

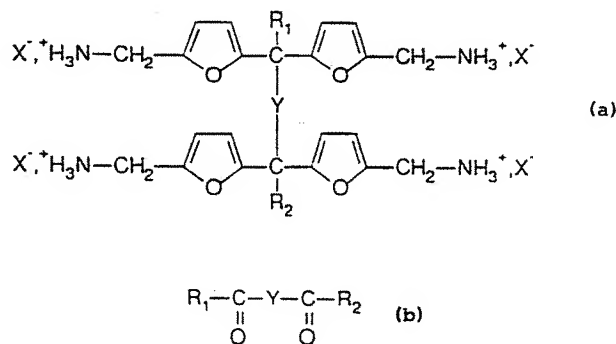
(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 307/52	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/02072 (43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00722 (22) Date de dépôt international: 22 juillet 1992 (22.07.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/09478 24 juillet 1991 (24.07.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): FURCHIM [FR/FR]; Parc d'Activités du Robert, F-97231 Robert (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LESIMPLE, Alain [FR/FR]; "Les Benquenques", F-46400 S.-Laurent-les-Tours (FR). LE BIGOT, Yves [FR/FR]; 9, rue du Sergent-Vigné, F-31500 Toulouse (FR). DELMAS, Michel [FR/FR]; 6, allée des Amazones, F-31320 Auzerville-Tolosane (FR). GASET, Antoine [FR/FR]; 75, allée de Brienne, F-31000 Toulouse (FR). ROUX, Gabriel [FR/FR]; 7, rue des Lilas, F-38240 Meylan (FR).	(74) Mandataire: BARRE, Philippe; Cabinet Barre Laforgue & Associés, 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING TETRAFURAN TETRA-AMMONIUM SALTS OR TETRAFURAN TETRA-AMINES AND COMPOUNDS THEREBY OBTAINED

(54) Titre: PROCÉDE DE FABRICATION DE SELS DE TETRA-AMMONIUM TETRAFURANIQUE OU DE TETRA-AMINES TETRAFURANIQUE ET COMPOSES OBTENUS

(57) Abstract

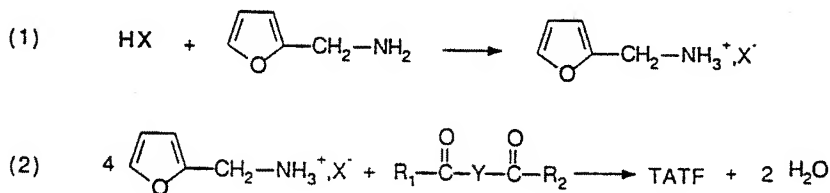
A method for producing tetra-furan tetra-ammonium salts or "TATF" having formula (a). The method is characterized in that the following two reactions are performed successively (1) and (2) by mixing furfurylamine with HX acid to cause protonation of the amine (1) and by placing the product of reaction (1) in the presence of a dicarbonyl compound (b) in an acidic medium to cause condensation (2) and produce the tetra-furan tetra-ammonium salts.



(57) Abrégé

L'invention concerne un procédé de fabrication de sels de tétra-ammonium tétrafuraniques, désignés par "TATF", de formule (a). Ce procédé se caractérise en ce que l'on réalise les deux réactions successives: (1) et (2) en mélangeant la furfurylamine avec un acide HX

pour réaliser la protonation de l'amine (1) et en mettant en présence du produit de la réaction (1) un composé dicarbonylé (b) en milieu acide pour réaliser la condensation (2) conduisant au TATF.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MI	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		
ES	Espagne	MG	Madagascar		

PROCEDE DE FABRICATION DE SELS DE TETRA-AMMONIUM
TETRAFURANIKES OU DE TETRA-AMINES TETRAFURANIKES
ET COMPOSES OBTENUS

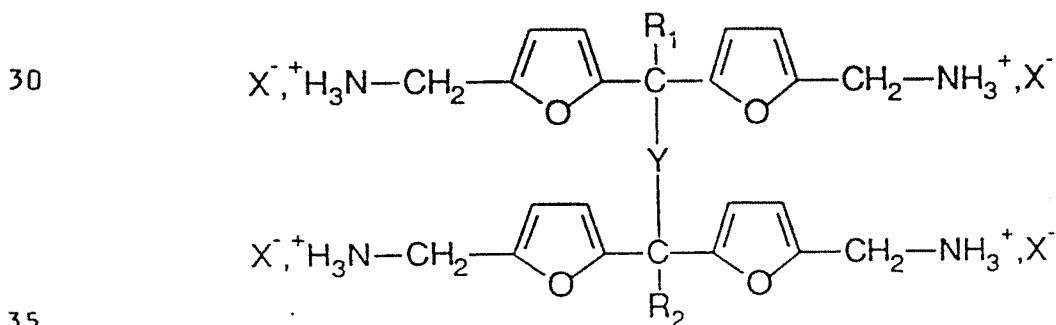
5

L'invention concerne un procédé de fabrication de sels de tétra-ammonium tétrafuraniques, désignés ci-après par "TATF", combinant quatre noyaux furaniques et quatre groupements fonctionnels amines sous
10 forme de sels. L'invention vise, en tant que produits nouveaux, les sels fabriqués par le procédé précité (sels qui n'ont jamais été obtenus jusqu'à présent). L'invention s'étend, en outre, à un procédé d'obtention de tétra-amines tétrafuraniques utilisant le procédé précité, ainsi qu'aux
15 nouvelles tétra-amines ainsi obtenues.

Les composés possédant plus de deux groupes fonctionnels dans leur structure présentent un grand intérêt dans la formulation de polymères en tant qu'agents réticulants. Toutefois, de tels composés n'existent que dans
20 certaines séries : série benzénique par exemple.

La présente invention se propose de fournir de nouvelles classes de composés qui combinent la présence de quatre groupements fonctionnels réactifs amines ou sels correspondants et de quatre noyaux furaniques.

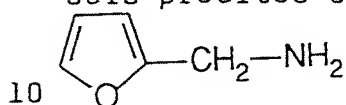
25 En premier lieu, l'invention vise une nouvelle famille de produits consistant en des sels de tétra-ammonium tétrafuraniques, désignés TATF de formule :



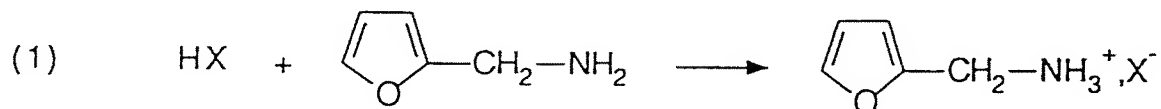
où X^- est un anion à l'exception de NO_3^- , R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont soit un hydrogène, soit un radical alkyle, fonctionnalisé ou non, et Y est soit un noyau benzénique
40 fonctionnalisé ou non, soit une chaîne alkyle.

L'anion X^- peut en particulier être constitué par l'anion Cl^- , le sel pouvant alors être transformé en tétra-isocyanate par phosgénation dans certaines applications (molécules utilisables dans la fabrication des polyuréthanes à noyaux furaniques).

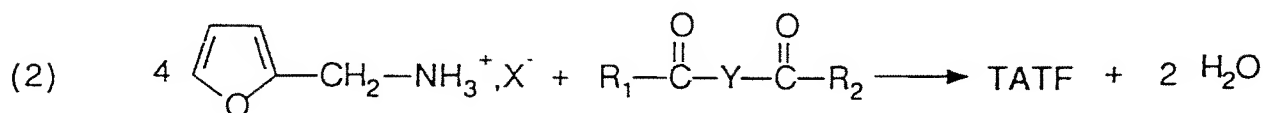
Le procédé de fabrication de la famille de sels précités utilise comme composé de départ la furfurylamine



réactions successives suivantes :



15



en mélangeant la furfurylamine avec un acide HX pour réaliser la protonation de l'amine (1) et en mettant en présence du produit de la réaction (1) un composé dicarboxylé $R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Y-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_2$

en milieu acide pour réaliser la condensation (2) conduisant au TATF.

25 Les expérimentations ont mis en évidence qu'il était possible de condenser directement la furfurylamine en TATF par la succession des deux réactions (1) et (2) sans apparition sensible de réactions parasites et sans ouverture du cycle furanique malgré les conditions d'acidité utilisées. 30 En particulier, les deux réactions (1) et (2) du procédé peuvent être réalisées in situ (c'est-à-dire sans besoin d'isoler le produit intermédiaire issu de la réaction (1)) en milieu aqueux dans les conditions suivantes :

35 l'on met d'abord en présence la furfurylamine et l'acide de façon que le rapport molaire H^+ /furfurylamine de départ soit au moins égal à 1, l'acide étant un acide concentré de normalité au moins égale à 7 N,

l'on ajoute ensuite au milieu le composé dicarboxylé.

40

Ces conditions de forte acidité favorisent

les deux réactions (1) et (2) et ce, de façon tout à fait inattendue sans conduire à une évolution différente des réactions (pas d'ouverture des cycles furaniques, pas de formation de produits N-substitués).

Le rapport molaire H^+ /furfurylamine est un paramètre important pour le bon déroulement des deux réactions (1) et (2) et, de préférence, celui-ci sera initialement ajusté à une valeur comprise entre 1 et 5.

10 Les réactions peuvent être conduites en milieu aqueux concentré : le mélange des produits est en particulier réalisé de façon que la dilution initiale du milieu soit inférieure à 35 moles d'eau par litre de milieu ; cette condition est particulièrement avantageuse pour conduire
15 à une précipitation du TATF qui est alors séparé par simple filtration afin d'isoler ce composé. Par contre, les conditions de dilution sont plus secondaires si l'on désire poursuivre le traitement en vue d'obtenir la tétra-amine tétrafurannique correspondante comme on le verra plus loin.

20 D'une façon générale, le procédé de l'invention peut être mis en oeuvre à température ambiante ; toutefois lorsque le composé dicarboxylé ajouté comporte une fonction cétone (R_1 et/ou $R_2 \neq H$), le milieu est chauffé à une température de l'ordre de $40^\circ C$ à $80^\circ C$ pour augmenter la
25 cinétique de la réaction (2).

Selon un mode de réalisation avantageux, au moins la réaction (2) est réalisée en milieu hétérogène en présence d'un support solide conditionné sous forme acide, en particulier résine cationique ou zéolite. La mise en oeuvre du
30 procédé peut alors consister :

- à réaliser d'abord la réaction (1) en mettant en présence l'acide HX avec la furfurylamine dans un solvant,

- à mettre ensuite le produit de la réaction
35 (1) en présence du composé dicarboxylé et du support solide acide pour réaliser la condensation (2).

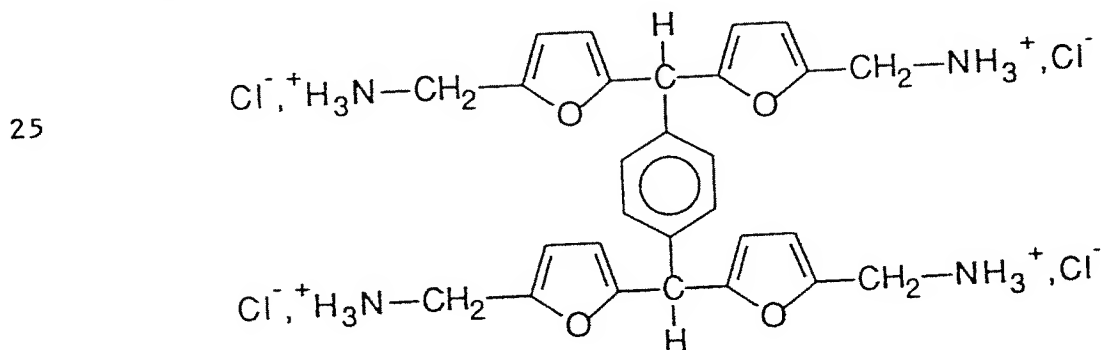
Cette mise en oeuvre est intéressante, car l'acidité nécessaire aux réactions de condensation est assurée par le support solide (qui agit comme catalyseur de la
40 réaction (2)) : l'acidité de la phase liquide peut ainsi être

réduite, ce qui conduit à des milieux et des effluents moins corrosifs.

De préférence, pour optimiser le rendement, l'on ajoute le composé dicarbonylé de façon que le rapport molaire composé dicarbonylé/furfurylamine de départ soit compris entre 0,17 et 1,5.

Lorsque l'on désire isoler le TATF, notamment sous forme solide, l'on ajuste de préférence la concentration initiale en furfurylamine entre 1 et 6 moles par litre de milieu. Le TATF formé peut être extrait au terme d'une durée d'au moins 30 minutes après ajout du composé dicarbonylé. Du TATF se forme dans les premières minutes après mise en contact des réactifs, mais le rendement est satisfaisant après 30 minutes environ.

Les expérimentations ont montré que le procédé de l'invention permettait de fabriquer de nombreux sels de tétra-ammonium tétrafuranique ; en particulier il permet de fabriquer le sel de tétra-ammonium suivant (intéressant par la combinaison des cycles furaniques, du cycle benzénique et des fonctions amines obtenues sous forme de sels) :



Dans ce cas :

- l'acide HX utilisé est l'acide chlorhydrique,
- le composé dicarbonylé est l'aldéhyde téréphtalique,
- la réaction de condensation (2) peut être réalisée à la température ambiante.

Les sels de tétra-ammonium tétrafuraniques conformes à l'invention combinent la présence de quatre fonctions amines et de quatre noyaux furaniques, qui leur

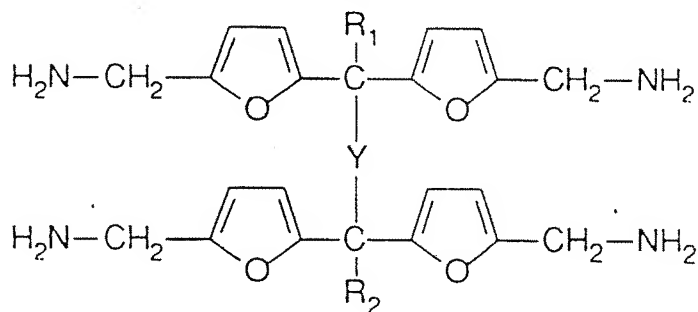
donnent des propriétés intéressantes, en particulier comme additif de polymérisation pour assurer la rigidité du polymère obtenu et lui conférer une meilleure stabilité thermique. De plus, ces sels ou les amines correspondantes sont des composés de départ pour la fabrication de macrocycles furaniques tels que ceux décrits dans le brevet FR 87.03610.

Le procédé de l'invention peut, le cas échéant, être poursuivi, sans isoler le TATF formé, en vue d'obtenir la tétra-amine tétrafuranique issue du TATF. Il suffit alors de neutraliser puis de rendre basique le milieu contenant le TATF par addition d'une base, et d'extraire la tétra-amine tétrafuranique formée.

Dans ce cas, comme déjà indiqué, la mise en oeuvre en milieu hétérogène est préférentielle et consiste :

- à réaliser d'abord la réaction (1) en mettant en présence l'acide HX avec la furfurylamine dans un solvant,
- à mettre ensuite le produit de la réaction (1) en présence du composé dicarboxylé et du support solide acide pour réaliser la condensation (2),
- à solubiliser le TATF formé par addition d'eau dans le milieu,
- à séparer le support solide par filtration,
- à neutraliser et à rendre basique la phase liquide contenant le TATF par addition d'une base,
- à extraire la tétra-amine tétrafuranique formée par simple séparation de phases ou par extraction liquide/liquide au moyen d'un solvant qui est ensuite éliminé par évaporation.

L'invention s'étend aux nouvelles tétra-amines tétrafuraniques que ce procédé permet de fabriquer ; ces amines présentent la formule générale suivante :

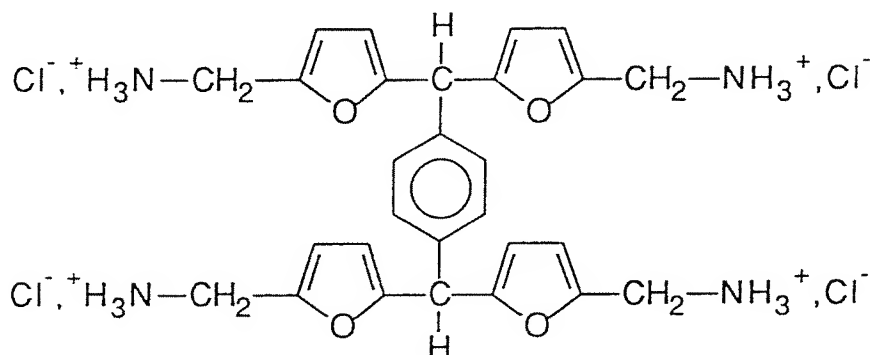


où R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont soit un hydrogène, soit un radical alkyle, fonctionnalisé ou non, et Y est soit un noyau benzénique fonctionnalisé ou non, soit une chaîne alkyle.

Les exemples qui suivent illustrent le procédé de l'invention et la structure des divers produits obtenus.

10 Exemple 1

Synthèse in situ de



à partir de furfurylamine et d'aldéhyde téréphtalique en milieu acide chlorhydrique.

Dans un réacteur de 250 ml muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'un système d'agitation, on place successivement 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique de normalité yN , 0,113 mole de furfurylamine et 0,0283 mole d'aldéhyde téréphtalique.

Le mélange est agité à température ambiante pendant quatre heures. Le solide qui s'est formé est filtré puis lavé successivement à l'acétone et à l'éther pour éliminer l'excès d'acide chlorhydrique.

Après séchage à l'air libre, l'analyse des spectres obtenus par spectroscopies IR et RMN du proton confirme l'obtention du tétrachlorhydrate de formule fournie plus haut.

Le rendement en tétrachlorhydrate solide varie en fonction de la normalité de l'acide chlorhydrique yN introduit initialement :

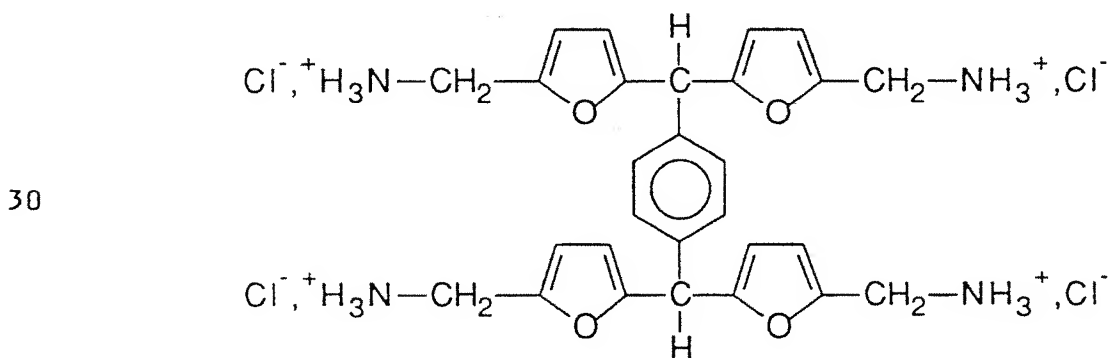
yN	Rapport H^+ FU	Concentration en eau	Rendement (%)
5			
7 N	1,2	30 M	10 %
9,9 N	1,7	29 M	41 %
10			
11,3 N	2,0	28 M	90 %
12,1 N	2,2	27 M	92 %

(FU signifie : furfurylamine initiale ; le rendement est défini comme le rapport molaire entre le TATF solide obtenu et le TATF qui aurait été obtenu par réactions totales).

Ces résultats soulignent l'importance qu'il faut attacher à la concentration de l'acide, ce paramètre ayant un impact considérable sur le rendement en produit solide issu de la condensation.

Exemple 2

Importance des concentrations sur le comportement de la réaction lors de la synthèse in situ de



à partir de furfurylamine (0,113 mole) et d'aldéhyde téréphtalique (0,0283 mole) en milieu acide chlorhydrique.

La réaction a été réalisée dans les mêmes conditions que dans l'exemple n° 1 (en présence d'acide chlorhydrique 12,1 N) à l'exception du volume d'acide que l'on a fait varier pour étudier l'impact de la dilution sur le

rendement en IATF solide issu de la réaction. De plus, le rapport H^+ /furfurylamine de départ est largement dépendant du volume d'acide utilisé. Les résultats sont consignés dans le 5 tableau suivant :

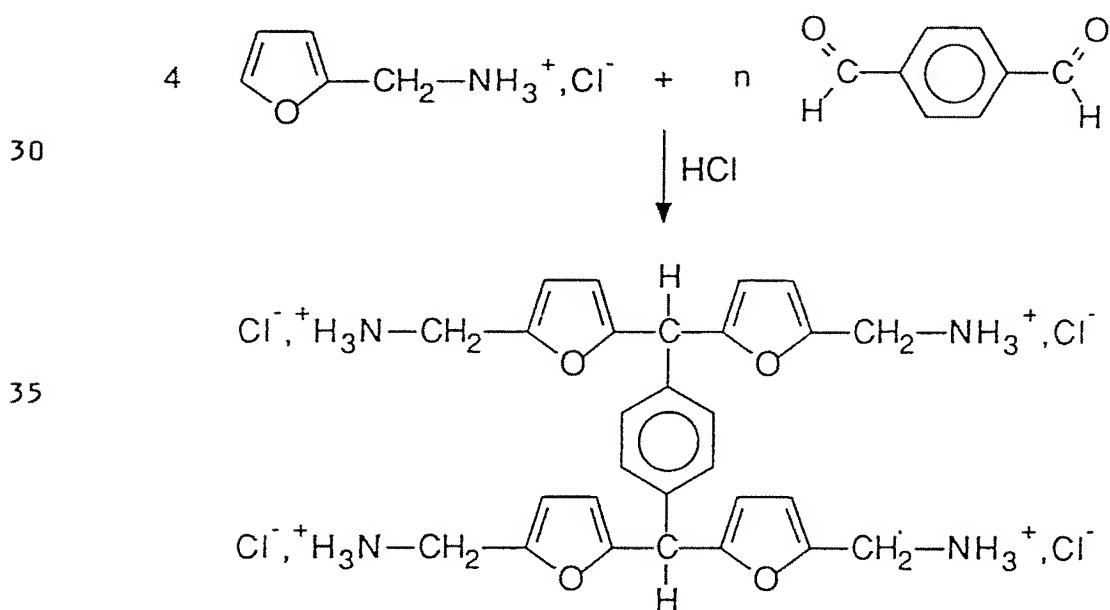
	Volume de HCl (ml)	Rapport H^+ FU	Concentration en eau	Concentration en FU	Rendement %
10	12	1,3	22 M	5,2 M	28 %
	17	1,9	26 M	4,2 M	89 %
	20	2,2	27 M	3,8 M	92 %
15	30	3,3	31 M	2,8 M	46 %
	40	4,4	33 M	2,3 M	15 %

20

Exemple 3

Etude de la variation par rapport à la stoechiométrie.

La concentration en composé carbonylé par rapport à celle de la furfurylamine de départ joue un rôle au 25 niveau de la réaction de condensation (2) :



Le mode opératoire global est identique à celui décrit dans l'exemple n° 1 à l'exception de la quantité d'aldéhyde téréphtalique que l'on fait varier de 0,66 mole à 5 6 moles pour 4 moles de furfurylamine soit un rapport composé dicarbonylé/furfurylamine de départ variant entre 0,17 et 1,5.

Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- rapport H^+ /furfurylamine de départ : 2,2
- concentration en eau : 27 M
- concentration en furfurylamine : 3,8 M
- durée : 4 h

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

n	Rendement % *
0,66	83**
1	90
4	92
6	93

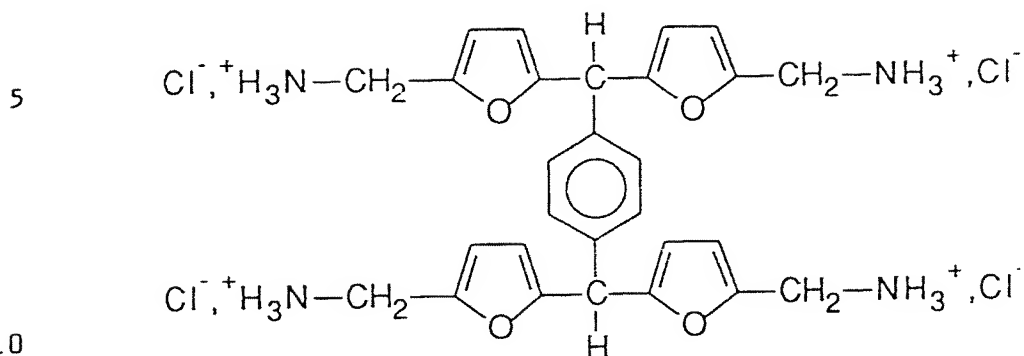
* rendement en TATF solide

** rendement calculé par rapport à l'aldéhyde téréphtalique

(n : nombre de moles d'aldéhyde téréphtalique pour 4 moles de furfurylamine de départ).

Exemple 4

Synthèse in situ de



à partir de furfurylamine et d'aldéhyde téréphthalique en milieu acide chlorhydrique.

La réaction a été réalisée dans les mêmes conditions que dans l'exemple n° 1 (en présence d'acide chlorhydrique 12,1 N) à l'exception de la durée de la réaction que l'on a fait varier de 1/2 h à 7 h pour connaître la durée optimale de la réaction.

Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- rapport H^+ /furfurylamine de départ : 2,2
- concentration en eau : 27 M
- concentration en furfurylamine : 3,8 M
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25.

Le tableau suivant montre l'évolution du rendement en produit solide précité issu de la réaction en fonction du temps :

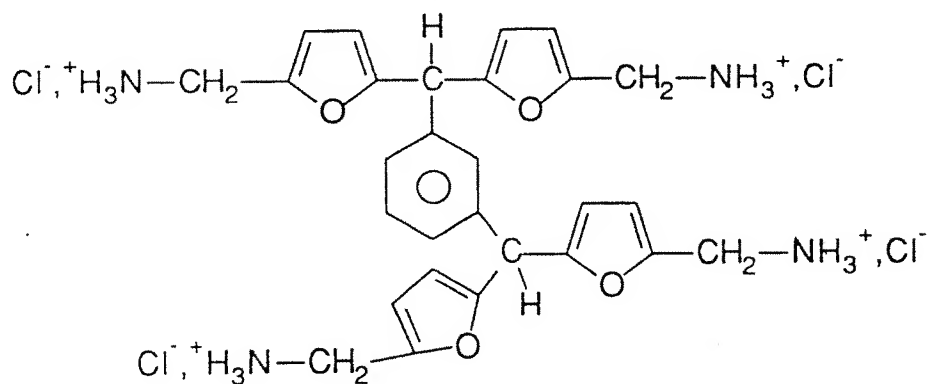
	Durée h	Rendement %
5	1/2	50
	3/4	73
10	1	83
	2	85
	4	90
15	7	92

Exemple 5

20

Synthèse in situ de

25



30 à partir de furfurylamine et du benzène-1,3-dicarboxaldéhyde en milieu acide chlorhydrique.

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation, on introduit 20 ml d'acide chlorhydrique 12,1 N, 35 puis on ajoute lentement 0,113 mole de furfurylamine et enfin 0,0283 mole de benzène-1,3-dicarboxaldéhyde.

Le mélange est agité à température ambiante pendant quatre heures. Le solide qui s'est formé est filtré puis lavé successivement à l'acétone et à l'éther pour 40 éliminer l'excès d'acide chlorhydrique.

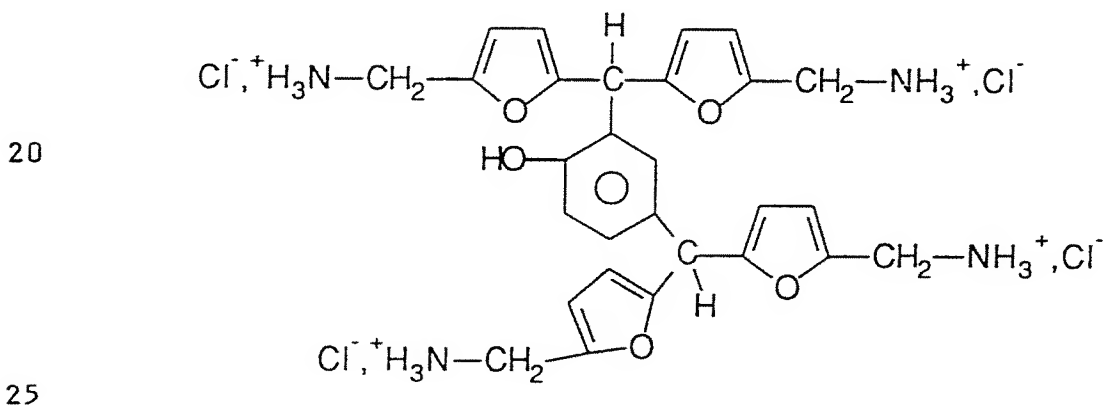
Après séchage à l'air libre, l'analyse des spectres obtenus par spectroscopies infra-rouge et RMN du proton confirme l'obtention du tétrachlorhydrate solide 5 précité avec un rendement de 50 %.

Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- rapport H^+ /furfurylamine de départ : 2,2
- concentration en eau : 27 M
- 10 - concentration en furfurylamine : 3,8 M
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25
- durée : 4 h

15 Exemple 6

Synthèse in situ de



à partir de furfurylamine (0,113 mole) et du 4-hydroxybenzène-1,3-dicarboxaldéhyde (0,0283 mole) en milieu acide chlorhydrique (12,1 N).

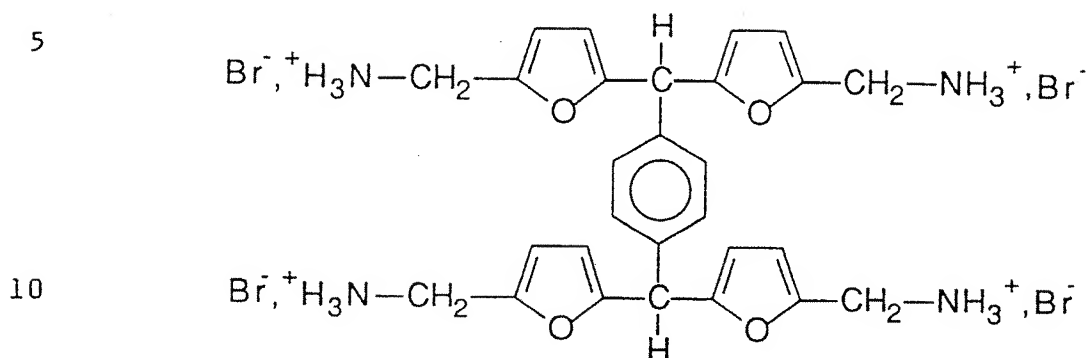
30 En utilisant le protocole opératoire de l'exemple 5, on obtient le produit solide précité avec un rendement de 60 %.

Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- 35 - rapport H^+ /furfurylamine de départ : 2,2
- concentration en eau : 27 M
- concentration en furfurylamine : 3,8 M
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25
- 40 - durée : 4 h

Exemple 7

Synthèse in situ de



à partir de furfurylamine et d'aldéhyde téréphtalique en milieu acide bromhydrique.

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation, on introduit 20 ml d'acide bromhydrique 8,5 N, puis on ajoute lentement 0,113 mole de furfurylamine et enfin 0,0283 mole d'aldéhyde téréphtalique.

Le mélange est agité à température ambiante pendant quatre heures. Le solide qui s'est formé est filtré puis lavé successivement à l'acétone puis à l'éther.

Après séchage à l'air libre, l'analyse des spectres obtenus par spectroscopies IR et RMN du proton confirme l'obtention du tétrabromhydrate attendu.

Le rendement en solide récupéré est de 70 %.

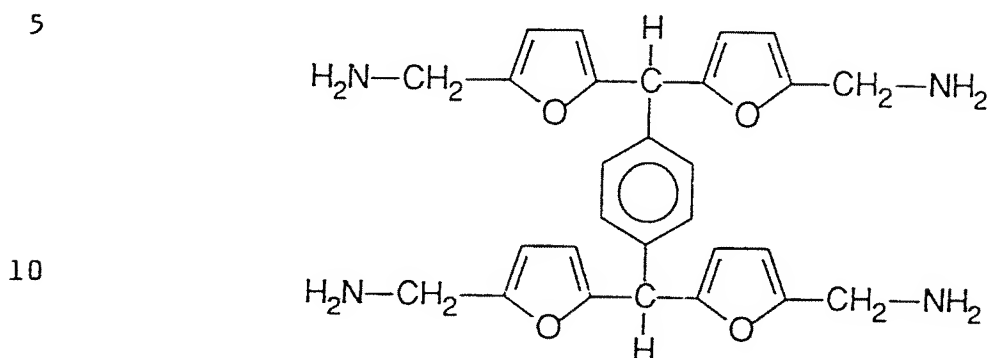
Conditions expérimentales :

- rapport H^+ /furfurylamine de départ : 1,5
- concentration en eau : 23
- concentration en furfurylamine : 3,8 M
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25

L'intérêt particulier lié à l'utilisation principalement de l'acide chlorhydrique dans les divers autres exemples réside dans le fait que ce sont généralement sous forme de chlorhydrates que les amines sont transformées par phosgénation en isocyanates, produits de première importance dans la synthèse des polyuréthanes.

Exemple 8 : exemple de neutralisation

Synthèse in situ de



15 à partir de la furfurylamine et d'aldéhyde téréphtalique en milieu acide chlorhydrique.

Dans un réacteur de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation, on introduit 20 ml d'acide chlorhydrique 12,1 N, 20 puis on ajoute lentement 0,113 mole de furfurylamine et enfin 0,0283 mole d'aldéhyde téréphtalique.

Le mélange est agité à température ambiante pendant quatre heures. Une solution de soude concentrée est alors ajoutée au milieu jusqu'à l'obtention d'un pH voisin de 25 12. Le milieu décante en deux phases que l'on sépare. La phase organique supérieure est lavée à l'eau.

On obtient un liquide dont les analyses IR et RMN confirment la structure de la tétramine tétrafuranique précitée.

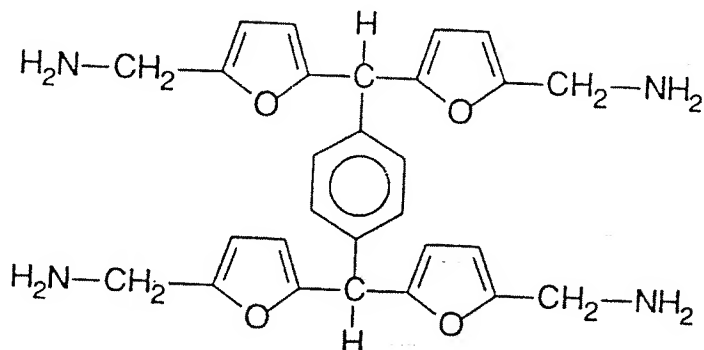
30 Le rendement en amine liquide est supérieur à 90 %.

Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- rapport H^+ /furfurylamine de départ : 2,2
- 35 - concentration en eau : 27 M
- concentration en furfurylamine : 3,8 M
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25

Exemple 9 : exemple de mise en oeuvre en présence d'un support solide

Synthèse de



à partir du chlorhydrate de furfurylamine et d'aldéhyde téréphtalique en présence d'une résine échangeuse d'ions sous forme acide.

Dans un réacteur de 250 ml muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant, on introduit 0,1 mole de chlorhydrate de furfurylamine, 12 ml d'eau, 5 gr d'une résine type gel "Lewatit[®] SC 104" (BAYER) à 5 méq H⁺ par gramme et 0,037 mole d'aldéhyde téréphtalique.

Le milieu est chauffé à 60° C pendant quatre heures. Après refroidissement à température ambiante, le chlorhydrate solide formé est dissout à l'aide de 25 ml d'eau, la résine est alors séparée par filtration.

Une solution de soude est ensuite ajoutée jusqu'à l'obtention d'un pH voisin de 12, l'amine attendue est isolée par extraction liquide/liquide. Après séchage sur Na2SO4 et évaporation du solvant, on obtient un liquide et les analyses IR et RMN confirment la structure de l'amine précitée (rendement de 35 %).

Conditions expérimentales :

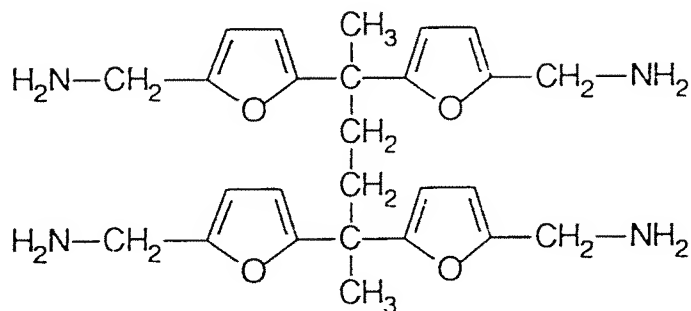
- rapport H⁺/furfurylamine de départ : 1,25
- rapport molaire : composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,25
- durée : 4 h

Exemple 10

Synthèse in situ de

5

10



à partir de la furfurylamine et de l'hexane-2,5-dione en milieu acide chlorhydrique.

En utilisant le protocole opératoire de l'exemple 8, mais en chauffant à 60° C, on obtient un liquide dont les analyses IR et RMN confirment la structure de la tétramine tétrafuranique attendue.

Le rendement en amine liquide est supérieur à 90 %.

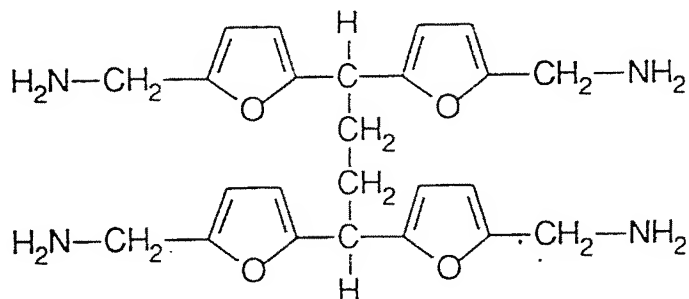
Conditions expérimentales :

- acide de normalité : 12,1 N
- rapport H⁺/furfurylamine de départ : 2,2
- concentration en eau : 24 M
- concentration en furfurylamine : 3,2 M
- rapport molaire composé dicarbonylé/furfurylamine de départ : 0,37

Exemple 11 : exemple de mise en oeuvre en présence d'un support solide

Synthèse de

35



40

à partir du chlorhydrate de furfurylamine et d'une solution aqueuse de glutardialdéhyde en présence d'une résine échangeuse d'ions acide.

5 Dans un réacteur de 250 ml muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant, on introduit 0,1 mole de chlorhydrate de furfurylamine, 5 gr d'une résine type gel "Lewatit [®] SC 104" (BAYER) à 5 méq H⁺ par gramme et 0,037 mole de glutardialdéhyde en solution aqueuse à 30 %.

10 Le milieu est chauffé à 60° C pendant quatre heures. Après refroidissement à température ambiante, le chlorhydrate solide formé est dissout à l'aide de 25 ml d'eau, la résine est alors séparée par filtration.

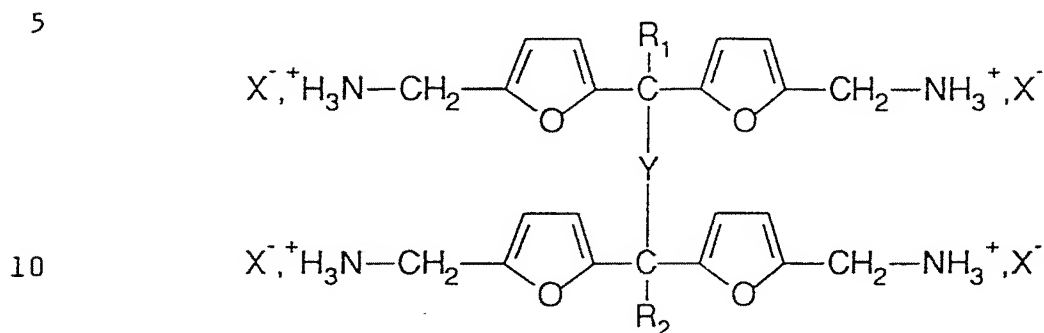
 Une solution de soude est ensuite ajoutée
15 jusqu'à l'obtention d'un pH voisin de 12, l'amine attendue est isolée par extraction liquide/liquide. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant, un liquide dont les analyses IR et RMN confirment la structure de l'amine obtenue (rendement de 30 %) :

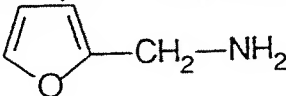
20 Conditions expérimentales :

- rapport H⁺/furfurylamine de départ : 1,25
- rapport molaire : composé dicarboxylé/furfurylamine de départ : 0,37
- durée : 4 h

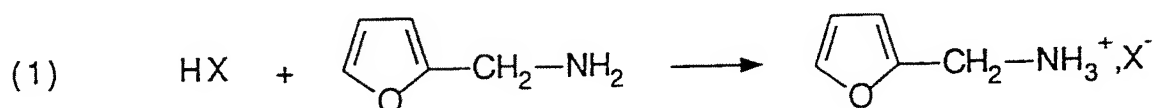
REVENDICATIONS

1/ - Procédé de fabrication d'un sel de tétra-ammonium tétrafuranique (TATF) de formule :

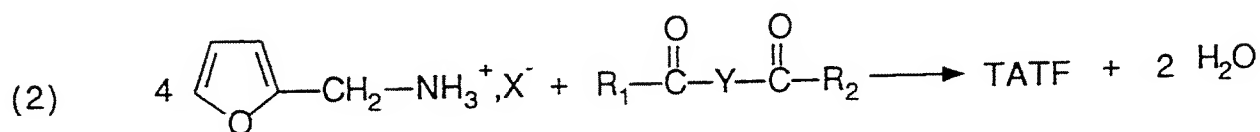


où X^- est un anion à l'exception de NO_3^- , R_1 et R_2 , identiques
 15 ou différents, sont soit un hydrogène, soit un radical alkyle, fonctionnalisé ou non, et Y est soit un noyau benzénique fonctionnalisé ou non, soit une chaîne alkyle, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on utilise comme composé de
 départ la furfurylamine  en milieu acide et en
 20

ce que l'on réalise les deux réactions successives suivantes :



25



30 en mélangeant la furfurylamine avec un acide HX pour réaliser la protonation de l'amine (1) et en mettant en présence du produit de la réaction (1) un composé dicarboxylé $\text{R}_1-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Y}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_2$

en milieu acide pour réaliser la condensation (2) conduisant
 35 au TATF.

2/ - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on réalise les deux réactions (1) et (2) in situ en milieu aqueux dans les conditions suivantes :

. l'on met d'abord en présence la
 40 furfurylamine et l'acide de façon que le rapport molaire

H+/furfurylamine de départ soit au moins égal à 1, l'acide étant un acide concentré de normalité au moins égale à 7 N, l'on ajoute ensuite au milieu le composé 5 dicarboxylé.

3/ - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on ajuste le rapport molaire H+/furfurylamine de départ à une valeur comprise entre 1 et 5.

4/ - Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le mélange des produits est réalisé de façon que la dilution initiale du milieu soit inférieure à 35 moles d'eau par litre de milieu.

5/ - Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'on sépare le TATF précipité par filtration.

6/ - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins la réaction (2) est réalisée en milieu hétérogène en présence d'un support solide conditionné sous forme acide, en particulier résine cationique ou zéolite.

7/ - Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que :

- l'on réalise d'abord la réaction (1) en mettant en présence l'acide HX avec la furfurylamine dans un solvant,

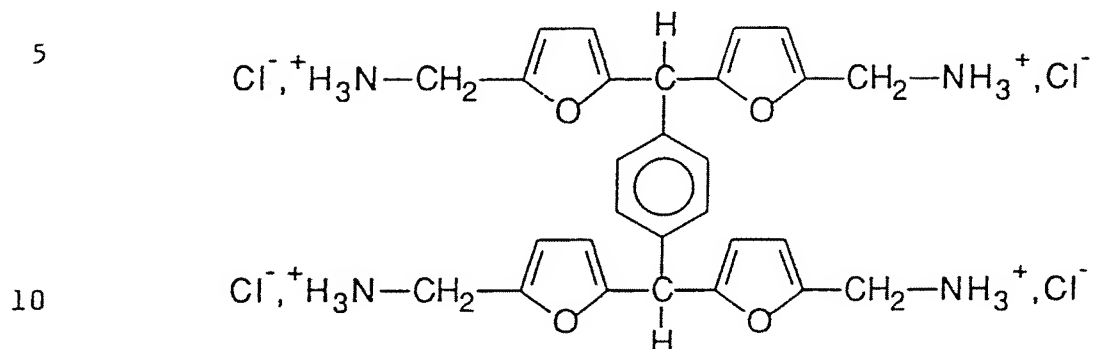
- l'on met ensuite le produit de la réaction (1) en présence du composé dicarboxylé et du support solide acide pour réaliser la condensation (2).

8/ - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on ajoute le composé dicarboxylé de façon que le rapport molaire composé carboxylé/furfurylamine de départ soit compris entre 0,17 et 1,5.

9/ - Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la concentration initiale en furfurylamine est ajustée de façon à être comprise entre 1 et 6 moles par litre de milieu.

10/ - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on extrait le TATF formé au terme d'une durée d'au moins 30 minutes après ajout du composé 40 dicarboxylé.

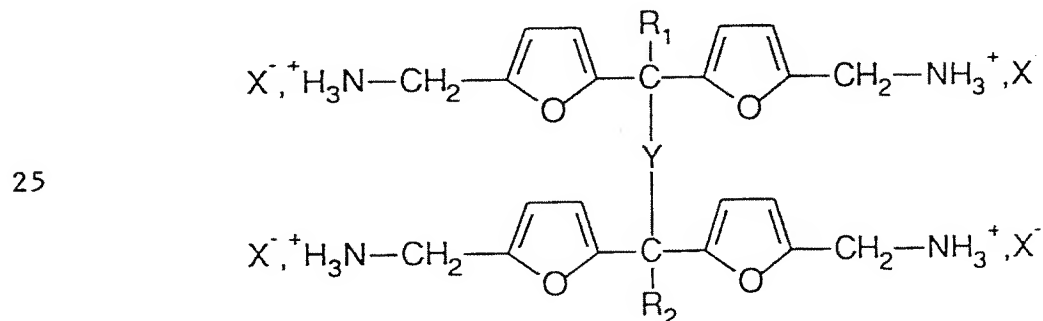
11/ - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 pour fabriquer le composé de formule suivante :



dans lequel $R_1 = R_2 = \text{H}$, Y est un phényl et $\text{X}^- = \text{Cl}^-$, caractérisé en ce que :

- 15
- l'acide HX utilisé est l'acide chlorhydrique,
 - le composé dicarbonylé est l'aldéhyde téréphtalique.

12/ - Sel de tétra-ammonium tétrafuranique 20 (TATF) de formule



30 où X^- est un anion à l'exception de NO_3^- , R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont soit un hydrogène, soit un radical alkyle, fonctionnalisé ou non, et Y est soit un noyau benzénique fonctionnalisé ou non, soit une chaîne alkyle.

13/ - Chlorhydrate de tétra-ammonium 35 tétrafuranique selon la revendication 12, dans lequel $\text{X}^- = \text{Cl}^-$.

14/ - Procédé de fabrication d'une tétra-amine tétrafuranique, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé conforme à l'une des revendications 1 à 11, l'on 40 neutralise puis l'on rend basique le milieu contenant le TATF

par addition d'une base et l'on sépare la tétra-amine tétrafuranique obtenue.

15/ - Procédé selon la revendication 14, 5 caractérisé en ce que :

- l'on réalise d'abord la réaction (1) en mettant en présence l'acide HX avec la furfurylamine dans un solvant,

- l'on met ensuite le produit de la réaction 10 (1) en présence du composé dicarbonylé et du support solide acide pour réaliser la condensation (2),

- l'on solubilise le TATF formé par addition d'eau dans le milieu,

- l'on sépare le support solide par 15 filtration,

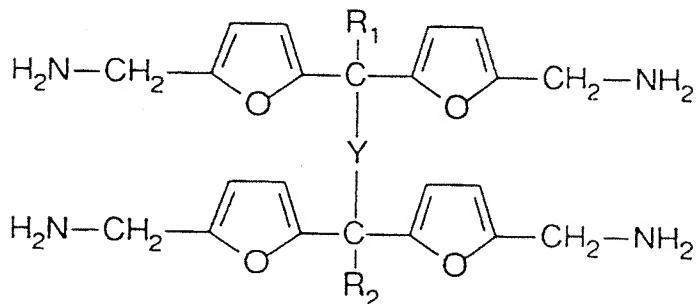
- l'on neutralise et l'on rend basique la phase liquide contenant le TATF par addition d'une base,

- l'on sépare la tétra-amine tétrafuranique formée.

20

16/ - Tétra-amine tétrafuranique de formule :

25



où R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont soit un hydrogène, 30 soit un radical alkyle, fonctionnalisé ou non, et Y est soit un noyau benzénique fonctionnalisé ou non, soit une chaîne alkyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵ C07D307/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 116 166 (THE UNIVERSITY OF MANCHESTER INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 21 September 1983 see the whole document	1,12,16
A	MAKROMOLEKULARE CHEMIE, MACROMOLECULAR CHEMISTRY AND PHYSICS. Vol. 185, 1984, BASEL CH pages 697 - 707 J. L. CAWSE ET AL. "Polymers from renewable sources, 1. Diamines and diisocyanates containing difurylalkane moieties" see the whole document	1,12,16

-/-

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 September 1992 (29.09.92)Date of mailing of the international search report
14 October 1992 (14.10.92)Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	MAKROMOLEKULARE CHEMIE, MACROMOLECULAR CHEMISTRY AND PHYSICS. Vol. 185, 1984, BASEL CH pages 709 - 723 J. L. CAWSE ET AL. "Polymers from renewable sources, 2. Kinetics and polyurethane formation from furan-based diisocyanates" see abstract	1,12,16
A	US,A,4 496 751 (R. H. STILL ET AL.) 29 January 1985 cited in the application see the whole document	1,12,16

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9200722
SA 63067

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 29/09/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2116166	21-09-83	None	
US-A-4496751	29-01-85	None	

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D307/52		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	GB,A,2 116 166 (THE UNIVERSITY OF MANCHESTER INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 21 Septembre 1983 voir le document en entier ---	1, 12, 16
A	MAKROMOLEKULARE CHEMIE, MACROMOLECULAR CHEMISTRY AND PHYSICS. vol. 185, 1984, BASEL CH pages 697 - 707 J. L. CAWSE ET AL. 'Polymers from renewable sources, 1. Diamines and diisocyanates containing difurylalkane moieties' voir le document en entier --- -/-	1, 12, 16
⁹ Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 29 SEPTEMBRE 1992		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 4. 10 92
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé B. Paisdor

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
L	MAKROMOLEKULARE CHEMIE, MACROMOLECULAR CHEMISTRY AND PHYSICS. vol. 185, 1984, BASEL CH pages 709 - 723 J. L. CAWSE ET AL. 'Polymers from renewable sources, 2. Kinetics and polyurethane formation from furan-based diisocyanates' voir abrégé	1, 12, 16
A	--- US,A,4 496 751 (R. H. STILL ET AL.) 29 Janvier 1985 cité dans la demande voir le document en entier -----	1, 12, 16

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200722
SA 63067

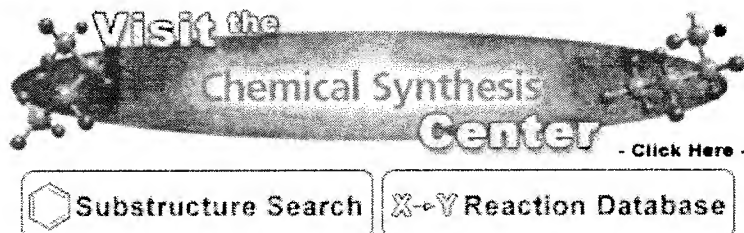
La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 29/09/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A-2116166	21-09-83	Aucun	
US-A-4496751	29-01-85	Aucun	

AM P0472

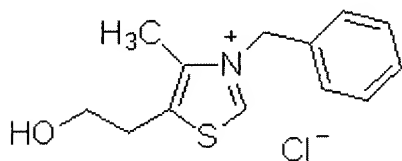
[Login](#) [Register](#) [My Profile](#)[Home](#) [Products](#) [Order Center](#) [Custom Products](#) [Support](#)Product Name or No. [Product Catalog](#) → [Chemical Synthesis](#) → [Synthetic Reagents](#) → [Phase Transfer Catalysts](#) → [Heterocyclic Ammonium Salts](#)

Heterocyclic Ammonium Salts

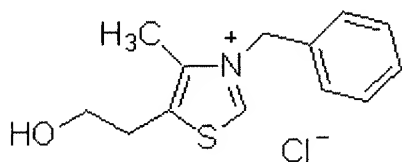
[SD File](#) [Discovery^{PR}](#)[SD File Tutorial](#)
[SD File Viewers](#)

Image

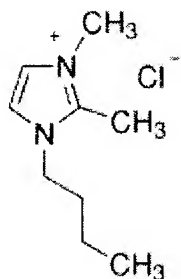
Description ▼



3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride purum, ≥99.0% (AT)

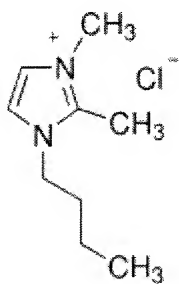


3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride 98%

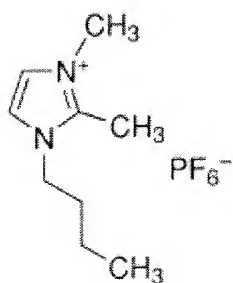


1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium chloride purum, ≥97.0% (AT)

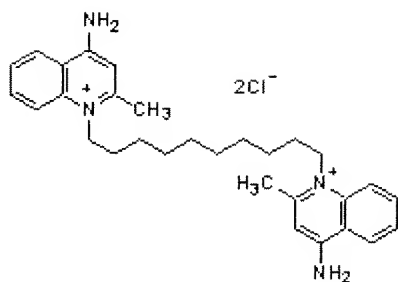
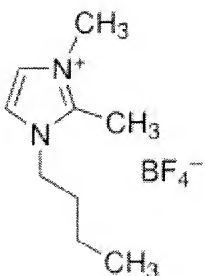
1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium chloride ≥97.0% (AT)



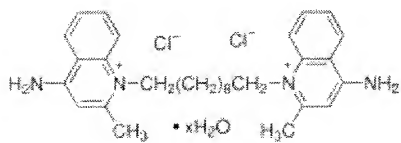
1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate purum, ≥97.0% (HPLC/T)



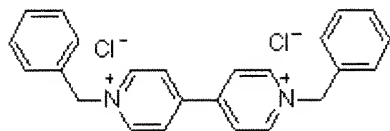
1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate purum, ≥97.0% (HPLC)



Dequalinium chloride 90%

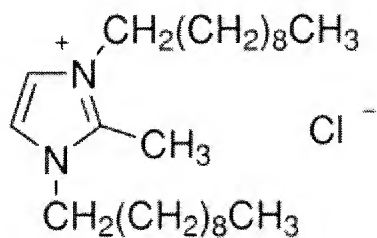


Dequalinium chloride hydrate technical, ≥90% (AT)

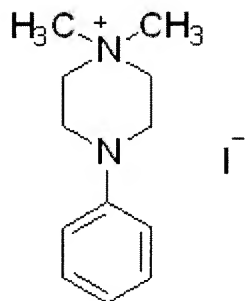


1,1'-Dibenzyl-4,4'-bipyridinium dichloride purum, ≥96.0% (AT)

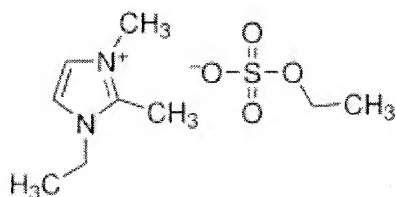
1,3-Didecyl-2-methylimidazolium chloride 96%



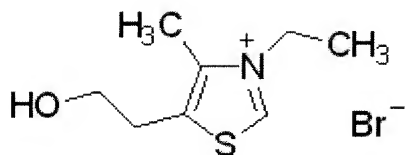
1,1-Dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide puriss., ≥99.0% (AT)



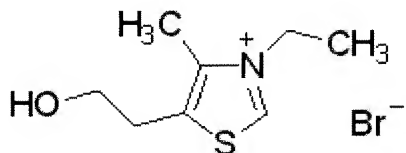
1-Ethyl-2,3-dimethylimidazolium ethyl sulfate produced by BASF, ≥95%



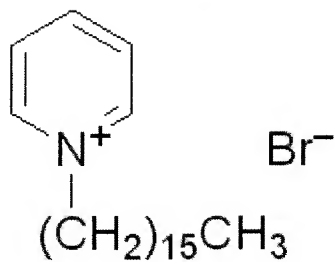
3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide purum, ≥99.0% (AT)



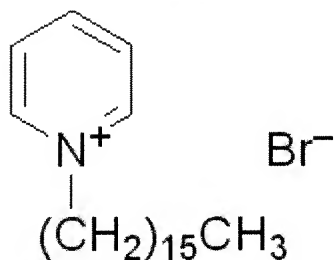
3-Ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide ≥98%



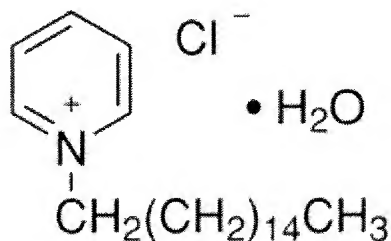
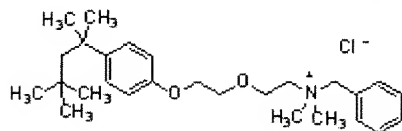
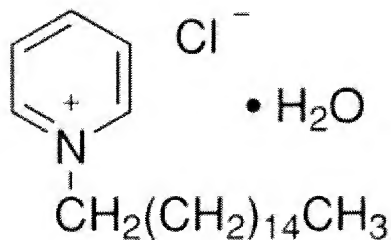
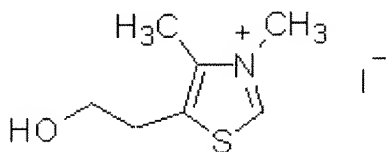
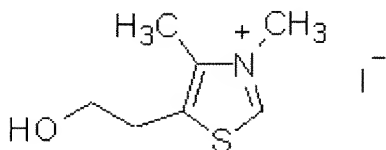
Hexadecylpyridinium bromide



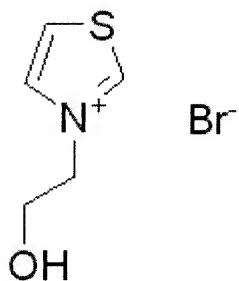
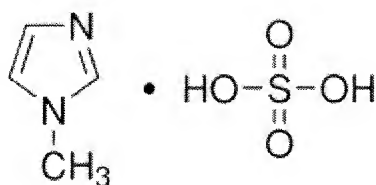
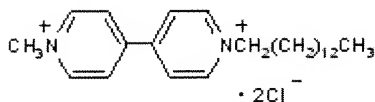
Hexadecylpyridinium bromide purum, ≥97.0% (AT)



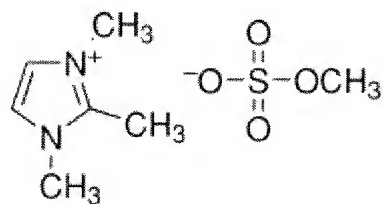
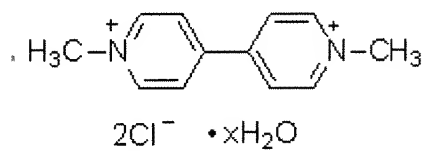
Hexadecylpyridinium chloride monohydrate SigmaUltra, ≥99.0%

Hexadecylpyridinium chloride monohydrate purum, $\geq 98.0\%$ (AT)Hyamine® 1622 $\geq 96.0\%$ (AT)5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide purum, $\geq 98.0\%$ (AT)

5-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dimethylthiazolium iodide 98%

3-(2-Hydroxyethyl)thiazolium bromide purum, $\geq 97.0\%$ (AT)1-Methylimidazolium hydrogen sulfate produced by BASF, $\geq 95\%$ 1-Methyl-1'-tetradecyl-4,4'-bipyridinium dichloride purum, $\geq 97.0\%$ (AT)

Methyl viologen dichloride hydrate 98%



1,2,3-Trimethylimidazolium methyl sulfate produced by BASF, $\geq 95\%$

[Site Use Terms](#) | [Terms and Conditions of Sale](#) | [Privacy](#) | [Contact Us](#) | [Site Map](#)

Copyrights © 2008 Sigma-Aldrich Co. All Rights Reserved. Reproduction of any materials from the site is strictly forbidden without permission. Sigma-Aldrich brand products are sold exclusive